



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

**COPIE OFFICIELLE**

RECEIVED

80 SEP -7 AM 8:38

GROUP 180

LE DOCUMENT CI-ANNEXÉ EST LA COPIE CERTIFIÉE CONFORME,  
D'UNE DEMANDE DE TITRE DE PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
ENREGISTRÉE A L'INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE.

LE TITRE A ÉTÉ [REDACTED] LE...

2 décembre 1983

ÉTABLIE A PARIS, LE... 23 MARS 1988

Pour le Chef de Service  
Directeur de l'Institut national  
de la propriété industrielle

A handwritten signature in ink, enclosed in a circular stamp.

CAMDENON

DEMANDE DE  
(voir case cochée)☒ ~~DEMANDE DE BREVET~~☐ CERTIFICAT D'ADDITION☒ CERTIFICAT D'UTILITÉ☐ DEMANDE DIVISIONNAIRE☐ TRANSFORMATION D'UNE DEMANDE DE BREVET EUROPÉEN.DATE DE  
REMISE  
DES PIÈCES

28 MAI 1982

DATE DE  
DÉPÔT

28-05-82

N° D'ENREGISTREMENT  
NATIONAL

82 09392

CODE POSTAL DU LIEU DE DÉPÔT

DÉPÔT POSTAL 99

DUPLICATA DE LA REQUÊTE

RATTACHEMENT DE LA DEMANDE DIVISIONNAIRE OU DE LA TRANSFORMATION  
NATURE, N° ET DATE DE LA DEMANDE INITIALE

NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

CABINET PLASSERAUD

84, rue d'Amsterdam  
75009 PARISRÉFÉRENCE DU DEMANDEUR  
OU DU MANDATAIRE :

GHP/76 82 01

DATE DU POUVOIR GÉNÉRAL ET NUMÉRO

DE TÉLÉPHONE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE :

200 67 77

1) TITRE DE L'INVENTION

Nouveaux dérivés de disaccharides formés de motifs  
à structure respectivement glucosamine et acide uronique  
et leur préparation.NOMBRE DE  
RENDICATIONS :

2) DEMANDEUR : NOM ET PRÉNOMS OU DÉNOMINATION ET FORME JURIDIQUE :

N° SIRENE, LE CAS ÉCHÉANT

1

CHOAY S.A.

3) NATIONALITÉ :

Française

4) ADRESSE COMPLÈTE :

48, avenue Théophile Gautier  
75782 PARIS CEDEX 16

PAYS

FRANCE

5) INVENTEUR

LE DEMANDEUR EST  
L'INVENTEUR

NON

6) LE DEMANDEUR REQUIERT QUE  
L'ÉTABLISSEMENT DE L'AVIS  
DOCUMENTAIRE SOIT DIFFÉRÉ

OUI

LE DEMANDEUR REQUIERT LE  
BÉNÉFICE DU PAIEMENT ÉCHELONNÉ  
DE LA TAXE D'AVIS DOCUMENTAIRE

NON

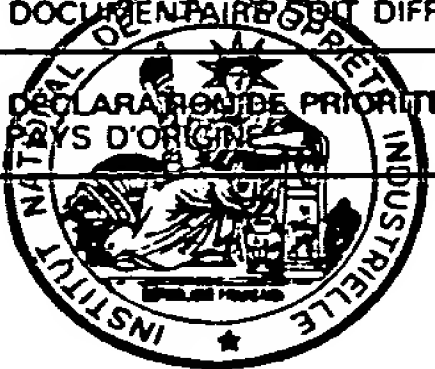
LE DEMANDEUR BÉNÉFICIE  
POUR L'INVENTION CONCERNÉE, D'UNE DÉCISION  
DE RÉDUCTION DES TAUX DE TAXE

NON

7) DÉCLARATION DE PRIORITÉ  
PAYS D'ORIGINE

DATE DE DÉPÔT

NUMÉRO

Demande de Certificat d'Utilité résultant de la transformation  
de la Demande de Brevet déposée le 28/05/82  
(Article 20 de la loi du 2 janvier 1968 modifiée et articles 42 et 43  
du Décret du 19 Septembre 1979)

8) RATTACHEMENT DU CERTIFICAT D'ADDITION :

NATURE DE LA DEMANDE PRINCIPALE :

N°

DATE DE DÉPÔT :

ADDITIONS ANTERIEURES : 1° N°

2° N°

3° N°

4° N°

SIGNATURE  
DU DEMANDEUR  
OU  
DE SON  
MANDATAIRE

SIGNATURE DU PROPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT  
DE LA DEMANDE À L'IN.P.I.

2 527 614

82 09392

A1 DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION  
28 MAI 1982  
48 DU 02/12/83

CODE POSTAL OU LIEU DE DÉPÔT

DÉPÔT POSTAL - 99

RATTACHEMENT DE LA DEMANDE DIVISIONNAIRE OU DE LA TRANSFORMATION  
NATURE, N° ET DATE DE LA DEMANDE INITIALE:

NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

CABINET PLASSERAUD  
84, rue d'Amsterdam  
75009 PARISDU  
CLASST 3DATE  
REM  
DES  
CG7H 17/04 ;N° D1  
NATIC

CERTIFICAT D'UTILITÉ

## 1) TITRE DE L'INVENTION (54)

Nouveaux dérivés de disaccharides formés de motifs  
à structure respectivement glucosamine et acide uronique  
et leur préparation.

## 2) DEMANDEUR: NOM ET PRÉNOMS OU DÉNOMINATION ET FORME JURIDIQUE: (71)

N° SIRENE, LE CAS ÉCHÉANT

1

CHOAY S.A.

## 4) ADRESSE COMPLÈTE:

48, avenue Théophile Gautier  
75782 PARIS CEDEX 16

PAYS

FRANCE

## 5) INVENTEUR (72)

LE DEMANDEUR EST  
L'INVENTEUR :

NON

OUI

NON

## 7) DÉCLARATION DE PRIORITÉ (30)

DATE DE DÉPÔT (32)

NUMÉRO (33)



Nbre	
P. de G. (Req)	1
P. de G. (Pub)	NON
Des et Rev	15
Avis Doc	3
Pl. de Dessin	9
D. Inventeurs	1
Abrégé	20
TOTAL	

## 8) RATTACHEMENT DU CERTIFICAT D'ADDITION:

NATURE DE LA DEMANDE PRINCIPALE:

ADDITIONS ANTERIEURES: 1° N°

2° N°

N°

3° N°

DATE DE DÉPÔT:

4° N°

Demande de Certificat d'Utilité résultant de la transformation  
de la Demande de Brevet déposée le 28/05/82  
(Article 20 de la loi du 2 janvier 1963 modifiée et articles 42 et 43  
du Décret du 19 Septembre 1979)

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

76 82 01

N° d'enregistrement national

82 09 392

Titre de l'invention : Nouveaux dérivés de disaccharides formés de motifs à structure respectivement glucosamine et acide uronique et leur préparation.

La Demanderesse CHOAY S.A.

Représentée par son mandataire CABINET PLASSERAUD  
84, rue d'Amsterdam  
75009 PARIS

~~XXXXXXXXXX~~

désigne (nt) en tant qu'inventeur (s) (nom, prénoms, adresse)

CHOAY Jean

21, rue Saint Guillaume  
75007 PARIS

JACQUINET Jean-Claude

1, allée André Gide  
45100 ORLEANS LA SOURCE

PETITOU Maurice

27, rue du Javelot  
Appt. 201  
75645 PARIS CEDEX 13

SINAY Pierre

5, rue Jacques Monot  
45100 ORLEANS



Date et 28 MAI 1982

signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

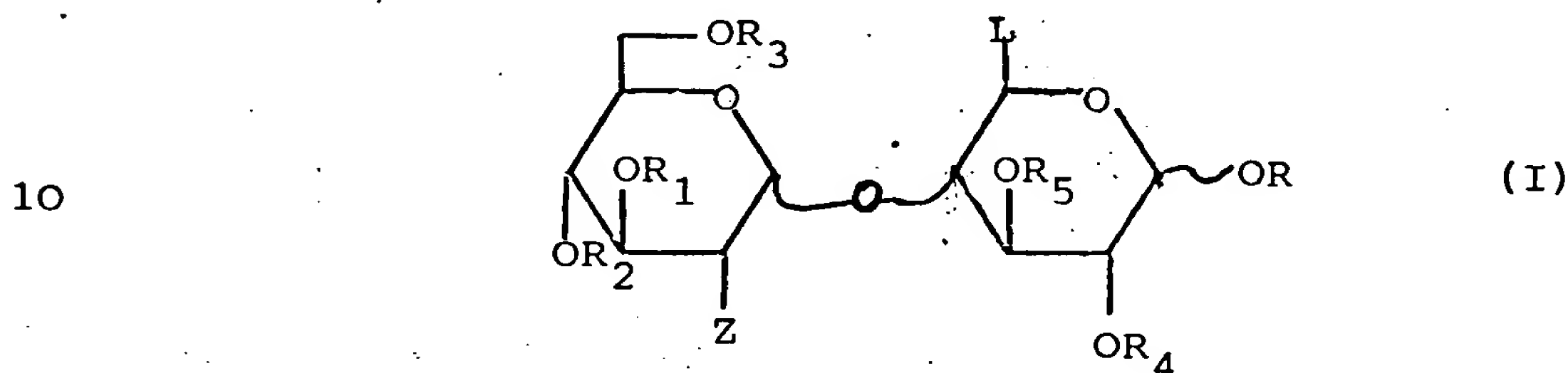
CABINET PLASSERAUD

*[Signature]*

"Nouveaux dérivés de disaccharides formés de motifs à structure respectivement glucosamine et acide uronique et leur préparation" -

L'invention a pour objet de nouveaux dérivés de disaccharides formés de motifs à structure glucosamine et acide uronique, plus spécialement D-glucosamine et acide glucuronique. Elle concerne également leur préparation.

Ces disaccharides répondent à la formule I :



dans laquelle :

- 15
- $R_1$  à  $R_5$  représentent des groupements de blocage permettant, de par leur nature, d'introduire successivement les groupements désirés sans que les groupements de blocage restants ne soient affectés,
  - $Z$  représente un groupe fonctionnel, tel qu'un groupe azide, capable de permettre l'introduction d'un groupement fonctionnel azoté, en particulier, un groupe de structure -NHB dans laquelle  $B$  représente un groupe acyle, plus spécialement le groupe acétyle Ac, ou un groupe  $SO_3^-$ ,
  - $L$  représente un groupe fonctionnel tel qu'un groupe acide ou un dérivé d'acide, notamment, le groupe -COOM dans lequel  $M$  représente un radical alcoyle de 1 à 4 atomes de carbone, plus spécialement de radical méthyle, et
  - $OR$  représente un groupement réactif auquel peut donner lieu la fonctionnalisation du groupe OH, notamment, un groupe -O-imidoyle ou -X, X représentant un atome d'halogène.

25

30 Dans une famille préférée de disaccharides le groupe  $\sim OR$  représente un groupe  $\alpha$ -prop-1'-ényle, à savoir  $O-CH=CH-CH_3$ , celui-ci pouvant être éliminé dans des conditions très spécifiques, en donnant lieu à un





groupe -OH, ce qui permet de pouvoir activer le disaccharide notamment au moyen d'un groupe O-imidoyle ou d'un groupe X, avec X représentant un atome d'halogène. D'autres familles préférées comportent ces groupements réactifs.

5 Dans un groupe préféré de disaccharides de ces familles, les substituants  $R_1, R_2, R_4$  et  $R_5$  sont identiques et représentent, en particulier, un groupe benzyle.

10 Le substituant  $R_3$ , différent, représente avantageusement, un groupe acyle, en particulier, un groupe acétyle.

Des disaccharides préférés de ce type renferment, comme substituant  $L$ , un groupe carboxyle ou un dérivé en particulier un ester d'alcoyle, plus spécialement 15 de méthyle.

On remarquera que les disaccharides de l'invention sont des dérivés semi-ouverts : par ce terme, on désigne des dérivés ne comportant qu'une position réactive autorisant l'introduction d'un groupement 20 réactif permettant ainsi, si souhaité, l'allongement de la chaîne.

Dans le disaccharide de l'invention, cette position réactive correspond à celle du carbone anomère en position 1 du motif acide glucuronique.

25 Les autres positions, qui n'interviennent donc pas dans les réactions mises en oeuvre, sont alors bloquées par des groupements protecteurs, le cas échéant, différents, compatibles.

30 Ces disaccharides semi-ouverts présentent donc un grand intérêt en synthèse osidique, en particulier, pour la synthèse d'oligosaccharides comportant des motifs du type de ceux constitutifs de l'héparine ou de l'héparan-sulfate.

35 Ils permettent ainsi d'obtenir par voie de synthèse des oligosaccharides à activité anti-Xa (Yin-Wessler) supérieure à celle de l'héparine et à activité USP pratiquement négligeable. Les tests Yin-Wessler et USP sont rappelés notamment dans la demande de brevet



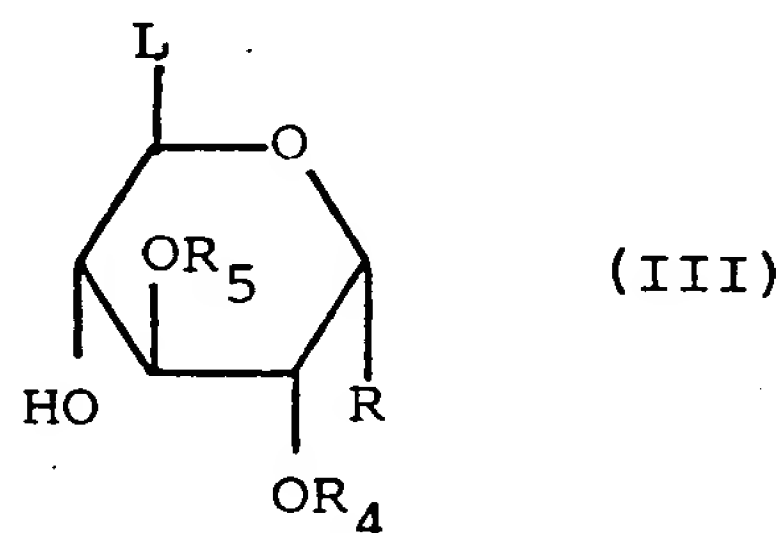
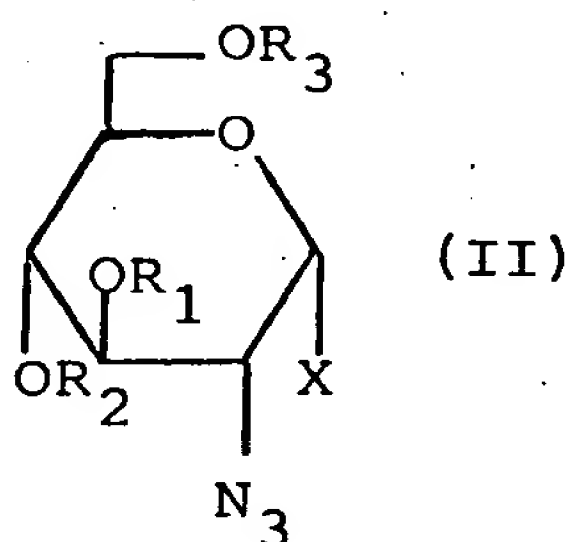
FR 78 31357 du 6 novembre 1978 au nom de la Demanderesse.

Ces disaccharides constituent en outre, de par la structure de leurs motifs du type de ceux rencontrés dans l'héparine, des substances de référence.

5 Ils sont également utilisables comme substrats d'enzymes.

L'invention vise également un procédé de préparation de ces disaccharides.

10 Ce procédé est caractérisé en ce qu'on effectue la condensation des monosaccharides de formules respectives II et III



dans lesquelles

15 - X représente un atome d'halogène, de préférence le brome, R<sub>1</sub> à R<sub>5</sub>, L et R présentant les significations données ci-dessus.



La réaction de condensation entre ces deux monosaccharides est avantageusement réalisée dans un solvant organique en présence d'un catalyseur et de préférence d'un accepteur de protons.

Pour obtenir la famille préférée de disaccharides dans lesquels -OR représente un groupe  $\alpha$ -prop-1'-ényl, on met en oeuvre le monosaccharide III substitué en position 1 par un tel groupe.

25 La famille préférée de disaccharides dans lesquels -OR représente un groupe fonctionnel réactif est avantageusement obtenue à partir des disaccharides  $\alpha$ -prop-1'-ényl correspondants.

Ce groupement prop-1'-ényl présente en effet l'intérêt d'être éliminable dans des conditions douces en conduisant au dérivé hydroxylé.

Le dérivé hydroxylé peut être alors activé et être transformé, par exemple sous l'action de trichloro-acétonitrile en dérivé,  $-O-C(=NH)-CCl_3$  correspondant ou encore en halogénure.

A partir de tels dérivés activés, il est possible d'effectuer une réaction de couplage sur un autre composé convenablement substitué et d'allonger ainsi la chaîne disaccharidique initiale.

Dans le schéma réactionnel défini ci-dessus, on peut, en outre transformer, si on le désire, le groupe azide  $-N_3$  en position 2 du motif glucosamine en groupe aminé substitué, par exemple en groupe  $-NHAc$  par réaction avec de l'anhydride acétique en présence de catalyseur.

Conformément à une disposition avantageuse du procédé de l'invention, le monosaccharide de formule III comportant un groupe  $\alpha$  prop-1'-ényl sur le carbone anomère en position 1 est obtenu à partir du dérivé allyle correspondant.

La synthèse de ce dérivé allyle implique la mise en place successivement des groupements souhaités sur chacune des positions du monosaccharide ou de leurs groupements précurseurs.

Un mode préféré de réalisation de la synthèse de ce dérivé allyle comprend :

- le blocage des positions 5 et 6 de l'allyl  $\alpha$ -D-glucopyranoside, par exemple par un groupe benzylidène ;
- l'introduction des groupements protecteurs souhaités en positions 2 et 3, par exemple de groupements benzyle par action de bromure de benzyle, cette introduction étant rendue possible grâce au blocage des positions 5 et 6 effectué dans l'étape précédente ;
- le déblocage des positions 5 et 6, par exemple dans le cas considéré l'élimination du groupe benzy-





lidène à l'aide d'acide p-toluène sulfonique hydraté ;

- le traitement du groupe hydroxyle en position 6 en vue en particulier d'introduire un groupement trityle à l'aide de chlorure de trityle;

- l'introduction en position 4 d'un groupement permettant de bloquer cette position pendant la mise en jeu de réactions visant à introduire un groupe carboxyle et son ester en position 6 : à cet égard, on introduit avantageusement un groupe acétyle ou benzyle par traitement avec, respectivement, de l'anhydride acétique ou du chlorure de benzoyle ;

- le traitement de la position 6 pour débloquent tout d'abord la fonction hydroxyle par exemple à l'aide de trifluorure de bore, puis l'oxydation de l'alcool libéré en acide carboxylique à l'aide de trioxyde de chrome et d'acide sulfurique, la transformation du groupe -COOH par exemple en groupe -COOMe étant avantageusement réalisée à l'aide de diazométhane ;

- l'isomérisation du groupement prop-1'-ényl sur le carbone anomère en position 1, à l'aide d'un complexe de rhodium en présence de diazobicyclooctane.

Les disaccharides intermédiaires et les monosaccharides mis en oeuvre pour l'obtention du monosaccharide III ainsi que les monosaccharides II et III sont des produits nouveaux et à ce titre entrent également dans le cadre de l'invention.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront dans les exemples qui suivent et en se reportant aux figures 1 à 3 illustrant les principales étapes des procédés décrits dans ces exemples.

Les références numériques données dans ces figures aux divers composés représentés sont également utilisées dans les exemples pour désigner les mêmes composés.



Les abréviations apparaissant dans les formules ont les significations suivantes :

Ac : groupe acétyle; Me : méthyle; Bn : benzyle; A :  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$  ; Tr :  $-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$   
5 P :  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$  et  $\emptyset$  :  $\text{C}_6\text{H}_5$ .

Les dérivés portant les références a et b correspondent respectivement aux cas où  $\text{R}_6$  représente un groupe  $-\text{OCOCH}_3$  ou  $-\text{OCO}(\text{C}_6\text{H}_5)$ .



EXEMPLE 1 - Synthèse du disaccharide 3 -

A une solution de monosaccharide 2 (0,215 g ; 0,5 mmole) dans le dichlorométhane (3ml), on ajoute le monosaccharide 1 (0,49 g ; 1 mmole) dans du dichlorométhane (3ml)  
 5 puis des tamis 4 Å en poudre. On refroidit le mélange à 0°C, puis on ajoute de la sym-collidine (0,16 ml), et du triflate d'argent (0,3g). Après 1 heure, le mélange est dilué avec du dichlorométhane (50 ml). Les solides sont essorés, puis la solution est lavée avec une solution  
 10 à 5% de bicarbonate de sodium, avec de l'eau, puis du sulfate acide de potassium à 10% et à nouveau avec de l'eau. On obtient ainsi, après évaporation 591 mg de résidu. Après purification sur silice dans un mélange toluène/acétone 30/1 ( v/v), on récupère 211 mg  
 15 de disaccharide 3 pur.

Ce produit est caractérisé par son analyse élémentaire.

- Synthèse du disaccharide 4 -

A une solution du disaccharide 3 (180 mg) dans 6 ml d'un mélange acétone/eau (5/1 ; v/v), on ajoute successi-  
 20 vement de l'oxyde mercurique (232 mg) puis goutte à goutte une solution de chlorure mercurique dans un mélange acétone/eau (292 mg/2ml).

Après filtration, évaporation, reprise par du chloroforme et lavage par une solution d'iodure de potassium à 10%  
 25 et à l'eau, on obtient le disaccharide 4 (140 mg).

- Synthèse du disaccharide 5 -

On dissout 100 mg du disaccharide 4 dans 1,6 ml de méthanol. A cette solution, on ajoute du formiate d'ammonium (160 mg) et du catalyseur Pd/C 10% (100 mg). Après cinq  
 30 minutes, on élimine le catalyseur et on ajoute de l'anhydride acétique (10 gouttes). Après évaporation, le produit obtenu est purifié sur silice dans un mélange toluène/acétone (4/1 ; v/v). On obtient ainsi 61 mg de disaccharide 5.

Le disaccharide 5 est caractérisé par son Rf sur plaque de  
 35 silice (Merck, référence 5719) dans deux solvants différents : chloroforme/acétate d'éthyle, 3/2, v/v Rf = 0,40 et toluène/acétone, 4/1, v/v ; Rf = 0,20.



Synthèse du disaccharide 6 -

Le dérivé 5 (60 mg) est dissous dans du dichlorométhane (1,5 ml). On ajoute alors du trichloroacétonitrile (75  $\mu$ l) et de l'hydrure de sodium (1,5mg).

- 5 Après 15 minutes, le dérivé 5 a disparu au profit du dérivé 6. Après filtration et évaporation, on obtient 6 (67 mg). Le dérivé 6 est caractérisé par son Rf sur plaque de silice (Merck, référence 5719) chloroforme/acétate d'éthyle, 2/1, v/v ; Rf = 0,59 : 0,37 pour le composé 5.

10 EXEMPLE 2 - Synthèse du dérivé 2, à savoir du (prop-1'-ényl 2,3-di-O-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside) uronate de méthyle -

- 15 Pour effectuer cette synthèse, on a recours successivement aux étapes a) à m) suivantes :

a) préparation de l'allyl -D-glucopyranoside (composé 7) - Une solution d'acide chlorhydrique gazeux (18 g) dans de l'alcool allylique (600 ml) est chauffée à 70°C. On ajoute alors du glucose anhydre (300 g) et on maintient à cette température pendant 3 heures.

20 La réaction peut être suivie en chromatographie sur couche mince (c.c.m.) dans le solvant méthanol/chloroforme (1/4, v/v). La solution brune obtenue après 3 heures est concentrée à sec, sous vide, neutralisée par une solution concentrée d'ammoniaque (50 ml) puis concentrée à nouveau à sec. Au résidu obtenu, on ajoute de l'acétone (500 ml), on porte à ébullition et on maintient ainsi jusqu'à dissolution totale. Après refroidissement, le liquide est décanté. Le résidu est de nouveau soumis au même traitement jusqu'à ce que l'analyse en c.c.m. de l'extrait montre un épuisement du résidu en dérivé 7 ou bien une trop forte contamination de l'extrait par des impuretés.

25 Une partie de la première fraction extraite (12 g) est chromatographiée sur silice. On récupère le dérivé 7 qui peut être cristallisé dans un mélange acétone/éther (6,5g; pf 95-99°C). Le reste du produit peut être purifié selon le même processus.

35 b) préparation de l'allyl 4,6-O-benzylidène- $\alpha$ -D-glucopyranoside (composé 8) -



Le composé 7 (37 g) est dissous dans du diméthylformamide (200 ml). Du diméthoxytoluène (41 g) est alors ajouté suivi d'acide paratoluène sulfonique hydraté (130 mg).

- Après 2 heures de chauffage (bain-marie) sous vide et  
 5 reflux, la réaction est terminée (c.c.m. méthanol/chloroforme, 2/25, v/v). Le solvant est évaporé. Le sirop est dissous dans du méthanol (le minimum), cette solution est versée goutte à goutte dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium (6,3 g dans 320 ml d'eau). Le précipité  
 10 obtenu est recristallisé dans l'éthanol (21 g ; p.f 120-121°C). Les eaux-mères livrent encore du produit 8. Rendement total (37 g ; 71,4%).

c) préparation de l'allyl 2,3-di-O-benzyl-4,6-O-benzylidène- $\alpha$ -D-glucopyranoside (composé 9)

- 15 Le composé 8 (45 g) est dissous dans du DMF anhydre (500 ml). De l'hydrure de sodium (28 g d'une dispersion à 50% dans l'huile) est ajouté.

- Après 30 minutes, le mélange est refroidi à 0°C et on ajoute alors, goutte à goutte, du bromure de benzyle (52 ml). La  
 20 réaction est suivie en c.c.m. (éther/hexane, 1/1, v/v). On ajoute ensuite lentement du méthanol (150 ml), évapore à sec et reprend par du chloroforme. La phase chloroformique est lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, le résidu est cristallisé dans  
 25 un mélange éther/hexane (36,5 g : PF 83-84°C).

Ce produit est légèrement contaminé par une impureté migrant plus haut en c.c.m. (éther/hexane ; 1/1 ; v/v).

d) préparation de l'allyl 2,3-di-O-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside - (composé 10)

A une solution du composé 9 (56 g) dans le méthanol (1 l), on ajoute de l'eau (450 ml) puis de l'acide paratoluène sulfonique hydraté (17 g).

- Après 2 heures à 80°C, on laisse refroidir le mélange, on évapore le solvant et on reprend le résidu par du chloroforme  
 35 (1 l). La solution chloroformique est lavée avec de l'eau jusqu'à pH neutre, puis séchée sur sulfate de sodium. On obtient ainsi un sirop jaune pâle (48 g) qui est engagé dans l'étape suivante (synthèse du composé 11).



e) Préparation de l'allyl 2,3-di-O-benzyl-6-O-trityl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (composé 11) et de son analogue 4-O-acétylé (composé 12a) -

Le dérivé 10 obtenu (48 g) est dissous dans de la pyridine (250 ml) et du chlorure de trityle (38,5 g) est ajouté. Après 1 heure à 100°C, la réaction est terminée (c.c.m. éther/hexane, 1/1, v/v). A la solution précédente, on ajoute de l'anhydride acétique (200 ml). Après une nuit, la réaction est complète (c.c.m., éther/hexane, 1/2, v/v). On évapore à sec, reprend le résidu par du chloroforme (500 ml), lave la phase chloroformique avec une solution de sulfate acide de potassium à 10% avec de l'eau et sèche sur sulfate de sodium.

Le chloroforme est évaporé. On obtient ainsi le composé 12a qui est engagé tel quel dans la réaction de préparation du composé 13 a.

f) Préparation de l'allyl 4-O-acétyl - 2,3-di-O-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (composé 13a) -

Le dérivé 12 a obtenu est dissous dans du chloroforme (500ml). A cette solution, refroidie à 0°C, on ajoute goutte à goutte sous agitation, une solution de trifluorure de bore dans le méthanol (20%, 120ml). La réaction est suivie c.c.m. (toluène/acétone, 10/2, v/v).

Le mélange réactionnel est transvasé dans une ampoule à décanter. La phase chloroformique est lavée par de l'eau (2 fois 100 ml) par une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis avec de l'eau jusqu'à pH neutre. Après séchage, et évaporation, le résidu obtenu est introduit sur une colonne de gel de silice (500 g) équilibrée dans le toluène. Après élution de la plupart des impuretés par le toluène pur, le produit est élué par un mélange toluène/acétone (10/2, v/v). On obtient ainsi 48 g du composé 13a qui sera engagé directement dans la synthèse du composé 14a.

Une partie du composé 13a a été obtenue pure :  $[\alpha]_D^{20} = +11^\circ$  (chloroforme). Ses spectres IR et RMN, de même que l'analyse élémentaire, confirment la structure.





g) Préparation de l'allyl 4-O-benzoyl-2,3-di-O-benzyl-6-O-trityl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (composé 12b) et de l'allyl-4-O-benzoyl-2,3-di-O-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (composé 13b) -

- 5 Le composé 12b est obtenu comme il est décrit pour 12a : à la solution pyridinique du composé 11, on ajoute alors du chlorure de benzoyle (1,5 équivalents) et la réaction est suivie en c.c.m. (acétate d'éthyle/benzène, 1/20, v/v). L'excès de chlorure de benzoyle est détruit par addition
- 10 d'un excès de méthanol. Après évaporation à sec, le résidu, repris par du chloroforme, est lavé avec une solution de  $\text{KHSO}_4$  à 10%, avec de l'eau, séché et concentré à sec. Le sirop obtenu est engagé tel quel dans la synthèse du composé 13b. Ce sirop (105 g, obtenu à partir de 30g
- 15 de composé 9) est dissous dans du chloroforme (300 ml). De l'acide paratoluène sulfonique (76 g de monohydrate dans 100 ml de méthanol) est ajouté. Après une nuit, la réaction est terminée (c.c.m., acétate d'éthyle/chloroforme, 1/20, v/v). La phase chloroformique est lavée avec de
- 20 l'eau jusqu'à pH neutre, séchée et concentrée à sec. Le sirop obtenu (98 g) est chromatographié sur une colonne de gel de silice (1,2 kg), éluée avec du chloroforme (0,6 l) puis avec un mélange acétate d'éthyle/chloroforme (1/20, v/v). On obtient ainsi le dérivé 13b pur (30 g) qu'on engage
- 25 tel quel dans l'étape de préparation du composé 14 b.
- h) Préparation de l'acide (allyl-4-O-acétyl-2,3-di-O-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside) uronique (composé 14a) -

Une solution du composé 13a (48 g) dans l'acétone (800 ml) est refroidie à  $-5^\circ\text{C}$ . On ajoute ensuite goutte à goutte, une solution de trioxyde de chrome (30 g) dans l'acide sulfurique (3,5 M ; 125 ml). On laisse le mélange revenir à la température ambiante. La réaction est contrôlée en c.c.m. (méthanol/chloroforme, 1/10, v/v). A la fin de la

35 réaction, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau (500ml). Le produit est extrait par le chloroforme (3 fois 250ml). La phase chloroformique est lavée à l'eau jusqu'à pH neutre, séchée sur sulfate de sodium et concentrée à sec.

Le sirop obtenu (83 g) est utilisé tel quel pour la préparation du composé 15a.



i) Préparation de 1' (allyl 4-O-acétyl-2,3-di-O-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside) uronate de méthyle (composé 15a)

Le sirop obtenu à l'étape de préparation du composé 14a est dissous dans de l'éther (300 ml). Une solution étherée de diazométhane est alors ajoutée jusqu'à disparition du composé 14a (c.c.m. éther/hexane), 1/1, v/v. Après acidification par l'acide acétique, les solvants sont évaporés.

Le résidu obtenu (53 g) est dissous dans l'éthanol à chaud. Le dérivé 15a cristallise au refroidissement. Après recristallisation, on obtient ce composé 15a pur (18,4g)-pf 85-86°C -  $[\alpha]_D^{20} = +12^\circ$  (1,2 chloroforme).

Ce produit est caractérisé par ses spectres IR, RMN et par son analyse élémentaire.

A partir du filtrat de cristallisation, on obtient encore 7,6 g du composé 15a.

Le rendement global en 15a à partir du composé 8 est de 38%.

j) Préparation de l'acide (allyl 4-O-benzoyl-2,3-di-O-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside) uronique (composé 14b) et du méthyl ester correspondant (composé 15b).

Le composé 13b (27 g) est traité comme décrit pour 13a dans la préparation de 14a. Le sirop obtenu en fin de traitement contient le composé 14b qui est méthylé par le diazométhane comme décrit pour le composé 14a.

Le résidu obtenu à l'issue de la méthylation est purifié sur gel de silice (200 g ; éther 1/hexane 1). On obtient ainsi le composé 15 b (21 g ; 77,5%). Ses spectres IR et RMN confirment sa structure.

k) Préparation du (prop-1'-ényl 4-O-acétyl-2,3-di-O-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside) uronate de méthyle (composé 16a).

Le dérivé 15 a (4 g) est dissous dans un mélange d'éthanol (119 ml) de benzène (51ml) et d'eau (17ml). On ajoute ensuite du diazabicyclo octane (170 mg) et on porte à reflux. On ajoute à la solution bouillante du chlorure de Tris (tri-phénylphosphine)-rhodium (I) (550 mg). L'ébullition est maintenue pendant 4 heures (c.c.m., éther/hexane, 1/1, v/v).



A la fin de la réaction, la solution est filtrée et les solvants sont éliminés. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (150 g) dans un mélange acétate d'éthyle/chloroforme (1,50, v/v). On obtient le composé 16 a (3,25 g ; 81%) qui cristallise dans l'éthanol.  $[\alpha]_D^{20} = + 12^\circ$  (1, chloroforme). PF  $90^\circ$  C. La structure est confirmée par l'analyse élémentaire et les spectres RMN et IR.

- 1) Préparation de l'acide (allyl 2,3-di-O-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside) uronique -16 et de l'(allyl 2,3-di-O-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside) uronate de méthyle (composés 17 et 18) -

Le composé 14 b (1,9g) est dissous dans du méthanol (40 ml). On ajoute alors de la soude (5N) en quantité suffisante pour avoir une concentration de 1 M en soude. La réaction est suivie en c.c.m. (méthanol/chloroforme, 1/4, v/v). Quand elle est terminée, on ajoute de l'eau (100 ml). On lave avec de l'éther, on acidifie et on extrait le produit à l'éther. La phase étherée acide est lavée avec de l'eau jusqu'à pH neutre. Le dérivé 17 n'est pas isolé. Il est méthylé par une solution étherée de diazométhane, donnant ainsi le composé 18 (900 mg ; 56%) qui est alors purifié sur une colonne de gel de silice (éther/hexane, 1/1, v/v).  $[\alpha]_D^{20} = + 35,2^\circ$  (1,3, chloroforme). Ses spectres IR et RMN et son analyse élémentaire confirment sa structure.

De la même manière, le dérivé 17 et donc 18 peuvent être obtenus à partir de 15a ou 15b.

m) Préparation du (prop-1'-ényl 2,3-di-O-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside) uronate de méthyle (composé 2).

1° A partir du composé 18 - Le dérivé 18 est traité par le complexe au rhodium comme décrit pour 15a. Le composé 2 est obtenu avec un rendement de 90%. Il est caractérisé par ses spectres IR et RMN. De plus, traité par de l'anhydride acétique (1ml pour 180 mg de 15), il donne le composé 16a.

2° A partir de 16a ou 16b - Méthode a : Le dérivé 10a (350 mg) est dissous dans le méthanol (5ml). Du méthanolate de sodium (0,2ml, 2M) est ajouté. Après 1 heure à température ambiante, la réaction est arrêtée par addition de résine dowex-50-H+. Après filtration, le produit 15 est obtenu, contaminé par un peu de produit résultant de l',  $\alpha$



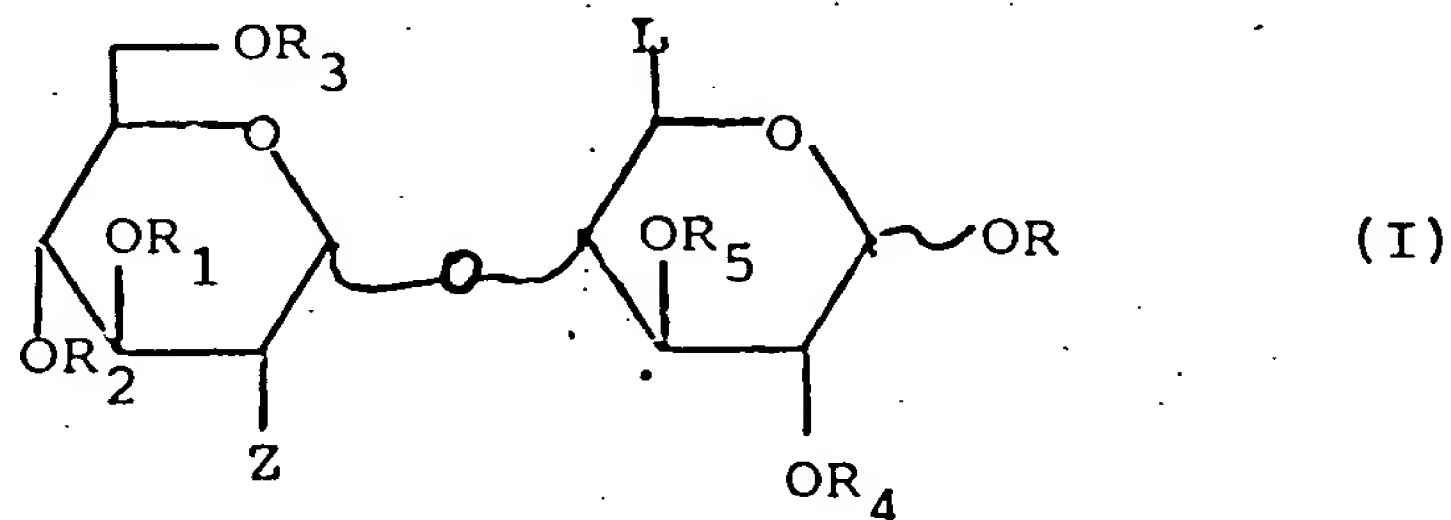
§ -élimination. La réaction se fait de la même façon à partir de 10b.

Méthode b : Le dérivé 15 peut être obtenu à partir de 10a ou 10b de la façon décrite pour 17 à partir de 9a ou 9b.



# REVENDICATION

Dérivés de disaccharides répondant à la formule



dans laquelle :

- 5 -  $R_1$  à  $R_5$  représentent des groupements de blocage permettant, de par leur nature, d'introduire successivement les groupements désirés sans que les groupements de blocage restants ne soient affectés,
- $Z$  représente un groupe fonctionnel, tel qu'un groupe azide, capable de permettre l'introduction d'un groupement fonctionnel azoté, en particulier, un groupe de structure -NHB dans laquelle  $B$  représente un groupe acyle, plus spécialement le groupe acétyle Ac,
- 10 -  $L$  représente un groupe fonctionnel tel qu'un groupe acide ou un dérivé d'acide, notamment, le groupe -COOM dans lequel  $M$  représente un radical alcoyle de 1 à 4 atomes de carbone, plus spécialement de radical méthyle, et
- $OR$  représente un groupe actif
- 20 auquel peut donner lieu la fonctionnalisation du groupe OH, notamment, un groupe -O-imidoyle ou un atome d'halogène.



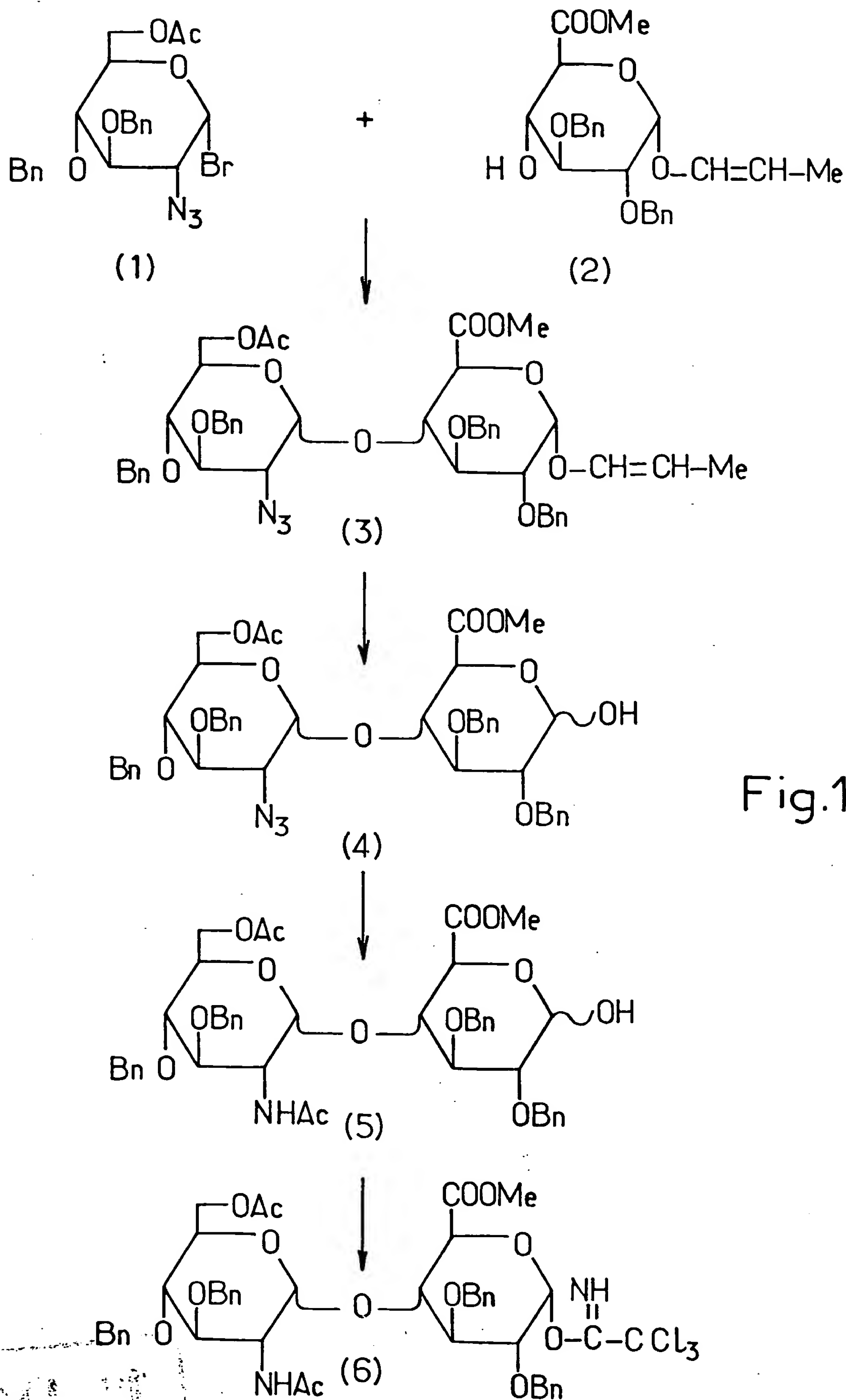


Fig.1.



10430-11



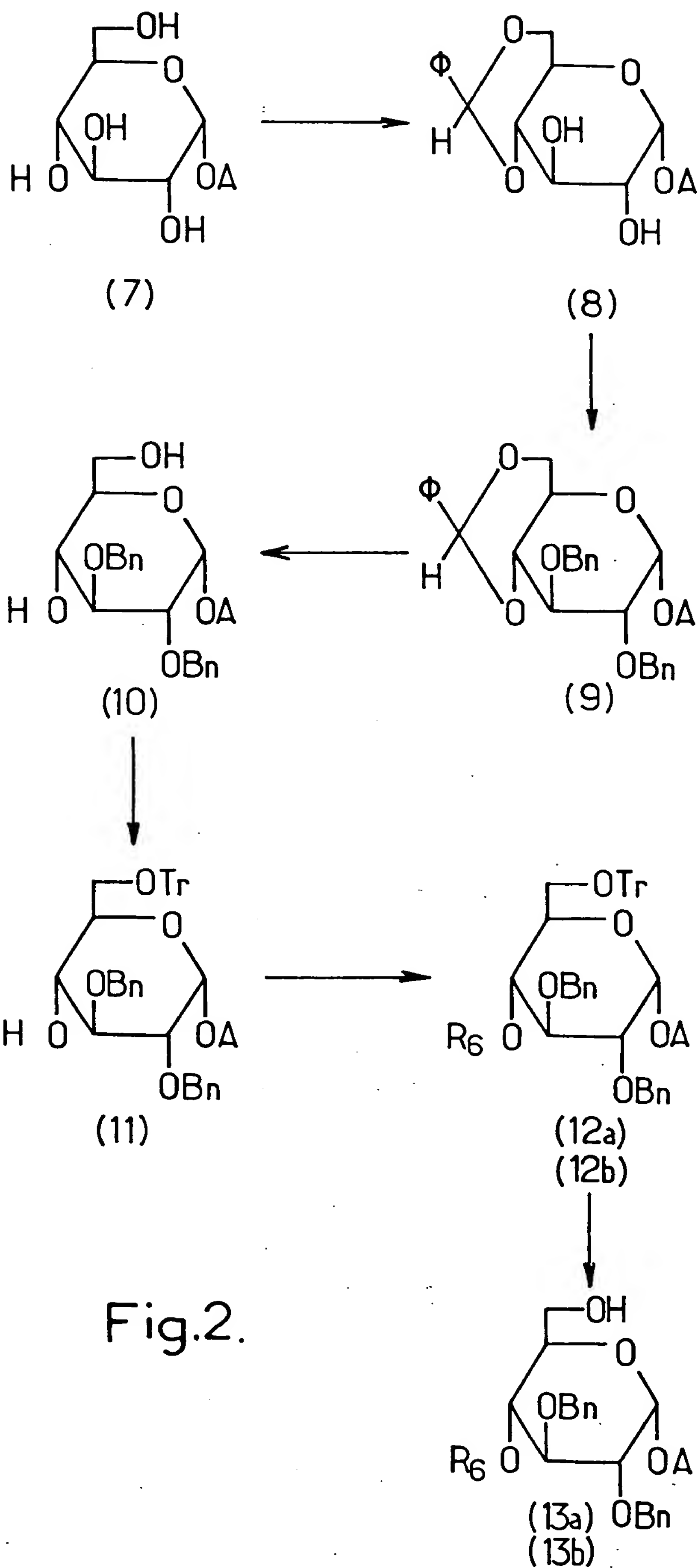


Fig.2.



Fig.3.

